

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



4
RECEIVED
JUN 24 2002
TECH CENTER 1600/2900

- [11] JP 5-508631 A
- [43] Publication Date: December 2, 1993
- [54] Title of the Invention:
COLONIC DRUG DELIVERY SYSTEM
- [21] Japanese Patent Application No. 3-510595
- [22] Filing Date: May 2, 1991
- [31] Priority: U.S. Patent Application No. 518,714
- [32] Priority Date: May 4, 1990
- [33] Country: U.S.A.
- [35] Presentation Date of Translation: November 4, 1992
- [36] International Filing Date: PCT/US91/03014
- [37] International Publication No.: WO91/16881
International Publication Date: November 14, 1991
- [72] Inventors: SINTOV Amnon et al.
- [71] Applicants: YISSUM RESEARCH DEVELOPMENT COMPANY
OF THE HEBREW UNIVERSITY OF JERUSALEM et al.

* * * * *

⑫ 公表特許公報(A)

平5-508631

⑬ 公表 平成5年(1993)12月2日

⑭ Int. Cl.⁹
A 61 K 9/00
47/36

識別記号

庁内整理番号
F 7329-4C
B 7433-4C

審査請求 未請求
予備審査請求 有

部門(区分) 3(2)

(全 12 頁)

⑮ 発明の名称 結腸用薬物送達システム

⑯ 特 願 平3-510595

⑰ 翻訳文提出日 平4(1992)11月4日

⑱ 出 願 平3(1991)5月2日

⑲ 国際出願 PCT/US91/03014

⑳ 国際公開番号 WO91/16881

㉑ 国際公開日 平3(1991)11月14日

優先権主張 ㉒ 1990年5月4日 ㉓ 米国(US) ㉔ 518,714

㉕ 発 明 者 シントフ、アムノン

イスラエル国93383 エルサレム、ギロ、アシユラーマ・ストリート 307/9番

㉖ 出 願 人 イツサム・リサーチ・デベロップメント
・カンパニー・オブ・ザ・ヒーブリュー
・ユニバーシティー・オブ・エルサレム

アメリカ合衆国10021 ニューヨーク、ニューヨーク、イースト・シックスティナイン・ストリート 11番

㉗ 代 理 人 弁理士 青 山 蓑 外1名

㉘ 指 定 国 AT(広域特許), AU, BB, BE(広域特許), BF(広域特許), BG, BJ(広域特許), BR, CA, CF(広域特許), CG(広域特許), CH(広域特許), CI(広域特許), CM(広域特許), DE(広域特許), DK(広域特許), ES(広域特許), FI, FR(広域特許), GA(広域特許), GB(広域特許), GR(広域特許), HU, IT(広域特許), JP, KP, KR, LK, LU(広域特許), MC, MG, ML(広域特許), MR(広域特許), MW, NL(広域特許), NO, PL, RO, SD, SE(広域特許), SN(広域特許), SU, TD(広域特許), TG(広域特許)

最終頁に続く

請 求 の 範 囲

1. 結腸送達システムがマトリックスと組み合わせて薬物を含み、上記マトリックスが腸管含有ポリマーを含むことを特徴とする、薬物を必要とする患者に対する薬物投与のための結腸送達システム。
2. 上記マトリックスが上記患者の胃の酵素および胃のpHに対して低抗性である、請求項1記載の結腸送達システム。
3. 上記マトリックスが上記患者の小腸の酵素に対して低抗性である、請求項1記載の結腸送達システム。
4. 上記ポリマーが合成ポリマーである、請求項1記載の結腸送達システム。
5. 上記合成生物ポリマーがメタクリル系ポリマーである、請求項4記載の結腸送達システム。
6. 上記合成生物ポリマーが、さらに少糖を含むものである、請求項5記載の結腸送達システム。
7. 上記少糖が上記患者の結腸細菌により分解されるものである、請求項6記載の結腸送達システム。
8. 上記少糖が上記患者の小腸の酵素の酵素作用に対して低抗性である、請求項6記載の結腸送達システム。
9. 上記少糖が、セルビオース、ラクツロース、ラフィノース、スタキオースからなる群から選ばれるものである、請求項6記載の結腸送達システム。
10. 結腸送達システムがマトリックスと組み合わせて薬物を含み、上記マトリックスが腸管含有天然ポリマーの繊維ポリマーを含むことを特徴とする、薬物を必要とする患者に対する薬物投与のための結腸送達システム。
11. 上記天然ポリマーがムコ多糖である、請求項10記載の結腸送達システム。
12. 上記天然ポリマーが硫酸コンドロイチン硫酸である、請求項10記載の結腸送達システム。
13. 上記薬物がインドメタシンを含む、請求項1記載の結腸送達システム。
14. 上記薬物がインドメタシンを含む、請求項12記載の結腸送達システム。

15. 上記天然ポリマーがペクチンの金属塩である、請求項10記載の結腸送達システム。
16. 上記金属がカルシウムである、請求項15記載の結腸送達システム。
17. 上記薬物が抗炎症剤を含むものである、請求項10記載の結腸送達システム。
18. 上記抗炎症剤がステロイド系抗炎症剤である、請求項17記載の結腸送達システム。
19. 上記抗炎症剤がステロイド系抗炎症剤である、請求項17記載の結腸送達システム。
20. 上記薬物がデキサメタゾン、ブデソニド、ベクロメタゾン、フルクテカゾン、テオキノコルタールおよびヒドロコルチゾンからなる群から選ばれるものである、請求項1または請求項10記載の結腸送達システム。
21. 上記薬物がシクロスポリンである、請求項1または10記載の結腸送達システム。
22. 上記薬物がテオフィリン、ニフェジピン、イソソルビド二硝酸塩およびオクスプレノロールから選ばれるものである、請求項1または10記載の結腸送達システム。
23. 上記薬物が過敏性腸症候群の処置のための抗痙攣剤である、請求項1または10記載の結腸送達システム。
24. 上記薬物がシメトロビウムブロミドである、請求項23記載の結腸送達システム。
25. 上記薬物が抗痙攣剤である、請求項1または10記載の結腸送達システム。
26. 上記抗痙攣剤がメトトレキサート、タモキシフェン、シクロホスファミド(cyclophosphamide)、メルカプトプリンおよびエトポシドからなる群から選ばれるものである、請求項25記載の結腸送達システム。
27. 上記薬物がインドメタシンである、請求項1または10記載の結腸送達システム。
28. 薬物を必要とする患者の結腸への薬物送達方法であって、上記患者に対する請求項1〜27のいずれか1項記載の結腸送達システムの経口投与を含む方

館内用荷物送達システム

并。

29. 作図コンドロイチン四口の製造方法であって、上記方法が、

(1) コンドロイチンを反応媒体中でコンドロイチン口口の包絡のために十分な膨張させ、ただし、上記反応媒体は、

(1) 1,4-ブタンジアミン、1,6-ヘキサレンジアミン、1,7-ヘプタンジアミンおよび1,12-ドデカンジアミンからなる群から選ばれるジアミン化合物；

(H) トロコンドロイチン硫酸の傷口反応に相当な値は:

(4) 上配位の反応に相当な隙位を含み、ついで、

(2) 上記のコンドロイチン硫酸を水中透析により分離し、ついで乾燥させることを含む方法。

30. 上記の塩がジメチルスルホキシドまたはジメチルホルムアミドである、請求項29記載の方法。

31. 上記は既がジシクロヘキシルカルボジイミドである、図索項29記取の

9.2. 作降ベクチンの製法方法であって、上記方法が、

(c) ベタチンの水溶液を含有口糊化糊液と混合し：

(b)(a)の配合溶液のpHを水酸化ナトリウムにより8-8.5に調整して、ゲルを形成させ;

(f) 上記のペクチンをペクチンの全日量として析出させ：

(d) (c) の反出物を求め: ついで,

(e) 入れた所出陶をあるいにかけて粉砕化する：

こゝを念ふに有様。

33. 上記合口がカルシウム、ストロンチウムおよびマグネシウムからなる群から選ばれるものである。請求項32記載の方法。

この出口は、1990年5月4日届出の出庫番号07/518714号の一般
出口出口である。

24日の分限

この説明は、防犯に対する出入口検知設備の巡回用防犯巡回システムに関するものである。

● 田舎の風景

陷凹に対する口吻および咬口位置の特別な注意は、広凹口の咬口および症状の咬口に留意である。口吻を咬凹に向けて口の向角させることは、大凹咬口を咬凹所に咬口する可能性をせらり、咬口の全分作局または咬口の前後もしくは唇口を咬う咬口自由投与を回避させる。さらに、ステロイドのように、口口から咬口可能なことが知られ、咬力を押し必要屈屈の咬口が可能な咬口の咬口への咬凹に対する咬口が咬口している【ダグヒン、J.、ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・クリニカル・ファーマコロジー19Q113S（1985年）、アトニン、K. H.、ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・クリニカル・ファーマコロジー19Q137S（1985年）、アラ、J. W.、ザ・サード・インターナショナル・コンファランス・オン・ドラッグ・アブソープション、エジンバラ（1988年）、咬凹としてルビンシュティン、A.、バイオファーマシューティックス・アンド・ドラッグ・ディスポジション11Q465-475（1990年）Q2】。

しかし、消化管の所定部位に対する食物の口腔向は恒定的である。消化管の部位に位置するため、嚥口は常に促進が嚥口である。嚥口段と嚥口避口システムの設計は、消化管のpHおよび口と小腸内の口袋の存在のような口嚥を計画に入れる必要がある。

開口への吸付口の化に関する現在の技術では、目的とする吸付分子の固型吸付をPHH性ポリマー吸付でコーティングする。このような吸付は吸付を互位開口

へ造り込みに用い得るエンテリックコーティング剤類と類似する。エンテリックコーティングはシェラックおよびセルロースアセテートフタレートのような生体分解ポリマーを含む〔レビンビ、ガストロエンテロロジー92(1987)1037-1044頁(1987年)〕。

しかし、エンテリックコーティング錠剤と異なり、結晶透過錠剤は低 pH および弱酸性 pH (7 附近) の両方で長時間阻害するように設計される。この間、それらは口と小腸を過ぎて大腸に達し、そこで錠剤が分解し薬物放出が始まる。このようにして、5-アミノサリチル酸 (5-ASA) および放散のステロイドのような薬剤が腸内で吸収された。

この目的に用いられるポリマーは、一般にアクリルロイニドまたはセルロースアセテートフタレートやエチルセルロースのようなセルロースロイニドであった〔ラスマッセン、S. N. 号、ガストロエンテロロジー83頁1062頁（1982年）、レビン、D. S. 号、ガストロエンテロロジー92頁1037頁（1987年）、マルティニ、H. 号、ガット28頁1084-1089頁（1987年）〕。しかし、この技術におけるロイニドは、性質が分解を始める位置と吸収の不同点である。ロイニドの吸収とロイニドの吸収症状によって大小の口になり異なる消化ロイニドである。ロイニドの吸収は腸のロイニドで大きく口になり異なる。

短口瓶詰め、炭ガスおよびその他の発酵生産物、並びに塩化度の存在は、しばしば結晶の pH を約 6 に下げる【ストリプス、C. E.、アメリカン・ジャーナル・オブ・クリニカル・ニュートリション 31 Q S 161（1978年）、マックナイル、N. I. Q.、ガット 28 Q 707 R（1987年）】。この pH 変化は、飼料としての乳酸菌 pH に対する酸性性という関与を伴う。米田等特許 4627850号（ディッターQ）は、内外殻がそれぞれ異なるポリマー材料から形成され、内殻が腐食含有空間を作り、外殻の外側と内殻の内側とは多孔質通路をもつ、二重開口構造用反圧保持カプセルを記載している。米国特許 4904474号（チュースZ）は、小腸内腔の逆流防止効果をより確実な食物通過手段を含む複層管状物製造法を記載している。この装置は、コンパートメン

トに付設された出口からコンパートメント内の低酸素有効成分を肺口内へ強制排出する浸透圧手段を含んでいる。口内または小口内低酸素経路手段は、実態には pH 阻性気道である。食物の放出速度は時間によるので、その口道は、改訂が消化口内の半定常的品位へ開口する前に吸収充満空間内含有物が排出されないように封じられる。

このような口口の1つの欠点は、例えば切羽的圧面で口内のある部位で袋位の口内移動が遅れたとき、口物は口の部位へ閉口していないにも拘らず所定時間の保圧により放出されることである。

小口内消化に抵抗する凸凹を分解する腸菌フローラの能力が、結腸内双球菌放出の大小腔として研究されている。この原理は下痢製品、主として、センノシドおよび腸酸化化合物の製造に使用された。口口センナエキ스는グリコシドの形で存在し加水分解されてアンスロキノン、アンスラノールおよびオキシアンスロンになるアントラセン誘導体を含む。センノシドは、口不含育のアグリコンに破れて、そのままで投与した方が下痢として有効であるが、おそらくこれは小口内での化学分解に対して口口分が保護作用をするからだと思われる【フェアバーン、J. W.、ジャーナル・オブ・ファーマシー・アンド・ファーマコロジー】19683口（1949年）。ハードカスルおよびワイルソンは、口またはエシェリキア・コリと予じめインキュベートした化合物を投与する場合を破ると、センノシドを腸内に口口投与した場合下痢作用が認められないと報告した。これは、口口が逆口アントラキンを放出し、これが口（dysenteric）そうにこれらの場所作用により腸内のぜん動を促進することによると考えられる【ハードカスル、J. D.、ガット1】5口1038口（1974年）。

□□はまた、フェノールの2□が□□エステル化されているフェノール性下剤スリサチンに作用する。小□□□にアールスルファターゼ活性がないためこの□□は□□へ吸収し、そこで□□が□□とドロキシおよびジドロキシ□□□□に□□させる。このことはジフェニルメタン□□□□のアセチートエステルである。

なって、ひとで長期間使用することはない。広範囲の薬物および生物活性化合物に使用できる改善された経腸送達システムの出願が希望されている。

発明の要約

本発明は、マトリックスと組み合わせた薬物を含み、上記マトリックスが腸管含有ポリマーを含み、上記マトリックスが本発明の経腸送達システムを投与された対象の胃および小腸内の化学的および酵素的分解に対して低反応性である経腸送達システムに関するものである。

本発明の経腸送達システムはさらに、胃腸での分解を回避することが必要である薬物を必要とする患者に、薬物または他の生物活性物質を経腸投与する方法を提供する。

本発明の経腸送達システムはさらに経腸の疾病の処置用に設計された医薬を有効な量経腸へ伝達する方法を提供する。

本発明は本発明の薬物伝達システムに適当なマトリックスとしての小腸含有ポリマーの製造法を提供する。さらに詳細には、本発明は、ムコ多糖および特にコンドロイチンおよびペクチンのような天然ポリマーを本発明の薬物伝達システムの適当なマトリックスにするための製造法を提供する。

図面の簡単な説明

図1：コンドロイチンおよび修飾コンドロイチン産物の水性アルコール溶液中での典型的なIRスペクトル。1：コンドロイチン。2：RMN 70。3：RMN 60。4：RMN 55。

図2：“短時間”（5時間）実験の要約：3形態、RMN 70、RMN 60およびRMN 55からの薬物の溶液中でのインドメタシン放出の累積量：(○)PBS（対照）、(●)PBS中のラット盲腸内容物存在量、(△)PBS中の超音波処理したラット盲腸内容物存在量。

図3：ラット盲腸内容物存在量(●)およびPBS中(○)で分析したときのRMN 70からのインドメタシン放出の累積割合。データは3回の実験の平均である。

図4：ラット盲腸内容物存在量(●)およびPBS中(○)で分析したときのRMN

好ましい実施形態の詳細な記載

意味

以下の記述において、薬理学で使用される多くの用語が広く利用される。明確さおよび請求の範囲のような用語に与える範囲の明らかなで一貫した理解を与えるために、以下に意味を示す。

用語「経腸」は、盲腸から直腸へわたる大腸の部分を意味する。盲腸は、大腸が始まり、回盲が片側から開く盲嚢である。

用語「マトリックス」は、薬物含有ポリマーを含む物質を意味し、腸管含有ポリマーは、経腸中で優先的に分解される。

「経腸中で優先的に分解される」とは、対象に経口投与したとき、その物質から(1)対象の胃および小腸で化学および酵素的分解に相対的に耐性であり、(2)対象の経腸で所望される薬剤（複数可）の有効な濃度を提供または放出し得るために経腸での分解が相対的に可能であることを意味する。

用語「腸管含有ポリマー」は、合成少糖類含有ポリマーまたは腸管含有天然ポリマーを含む重合体構成物を意味する。本発明の組成物および方法で有用な合成少糖類含有ポリマーの具体例は、セロビオース、ラクツロース、ラフィノースおよびスタキオースのような少糖類に共有結合するメタクリル酸ポリマーを含む。本発明の方法において有効な腸管含有天然ポリマーの具体例は、縦横結合されたコンドロイチン硫酸および金鼠ペクチン塩、例えば、カルシウムペクテートのような薬動されたムコ多糖類を含む。

用語「薬物」は、疾病の診断、治療、緩和、処置、または予防、または他の医学的目的に有効な薬学的または生理学的薬剤、組成物、生物活性化合物、またはそれらの組合せを意味する。用語「薬物」は、広く解釈され、化学的組成物または生物学的活性の点から制限されない。

本発明は、腸管含有ポリマーを含む上記のマトリックスと共に薬剤を含む経腸性送達システムをもたらす。本発明の経腸性送達システムは、胃および小腸で分解されないか、またはほんの少ししか分解されない物質を消化する経腸性腸菌の

60からのインドメタシン放出の累積割合。データは3回の実験の平均である。

図5：ラット盲腸内容物存在量(●)およびPBS中(○)で分析したときのRMN 55からのインドメタシン放出の累積割合。データは3回の実験の平均である。

図6：ラット盲腸内容物中の3種のコンドロイチン形態およびPBS対照における2時間後の総インドメタシン放出量。データはそれぞれ3回の実験の平均である。

図7：ペクチン溶解度存在下および非存在下でのペクチン塩からのインドメタシン放出の累積量。

図8：ラット盲腸内容物存在下でのペクチン塩からのインドメタシンの放出量と放出PBS（対照）溶液への放出量を比較した累積放出量。

図9：犬における薬物コンドロイチン経腸送達システムおよび水性アルコール溶液を経腸投与したときのインドメタシンの血漿濃度。

性質に基づく。

本発明の経腸送達システムは、経腸投与された薬剤を大腸菌的化する手段として働く。本発明の薬剤-マトリックス組成物が、胃または小腸に存在するとき、その薬剤の構造はマトリックスにより保護され、胃酸またはそれら腸菌のpHにより影響されない。薬剤-マトリックス組成物が経腸に到達した後、腸菌性酵素がマトリックスを分解し、薬剤を放出する。

したがって、所望する薬剤での処置を必要とする対象は、特に対象の経腸部位へ所望する薬剤を薬動的化するのを所望するとき、本発明の組成物を経口で摂取することにより容易にそのような処置を受け得る。別法として、所望により、本発明の組成物は、坐剤形態で投与され得る。本発明の組成物、送達システムおよび方法において提供され得る薬剤の具体例は、例えば、麻酔剤、鎮痛剤、抗がん剤、ブラスミノゲン-活性化合物、遊離基ペプチド、成長促進ペプチドのようなペプチドおよびタンパク質薬剤、デキサメサゾン、プレニド、ベクロメサゾン、フルクテチゾン、チオキソコトルおよびヒドロコルチゾンのようなステロイド性薬剤、LH/RHおよびインスリンのような長期間有効であり、小腸からより経腸からよりよく吸収されるタンパク質薬剤、テオフィリン、イソソルビットリニレート、ニフェジピン、オキプレノールのような経腸吸収を有する薬剤、シメトロビウムブロミドのような刺激性腸管痙攣の処置のための抗痙攣剤、メトトレキサート、タモキフェン、シクロホスファミド、メルカプトプリン、およびエトポシドのような抗癌性薬剤、シクロスポリンのような他の薬剤、およびモノクローナル抗体含有薬剤を含む。更に、経腸投与の処置または治療に有効な化学療法剤を供与し得る。

経腸送達システムの治療的利点は、経腸に有効な濃度の薬剤を直接に供与する性質に依存する。これは、浸透性経腸または経腸のような経腸疾患の局所処置をもたらす。経腸への薬剤の直接供与は、経腸での吸収される薬剤の量、および経腸経路が直接さらされる薬剤の量を増加する。薬剤の直接供与または薬動的化は、薬剤の全身分布もまた減少し、したがって好ましくないおよび潜在的に有害

な副作用を減少する。更に、いくつかの薬剤は、口口管の他の部分でより大
で十分に吸収されることは周知である。それらは、例えば、ステロイド、キサンチ
ンおよびその他を含む。大口へのそのような薬剤の口投与率は、口球される有効
な成分をかなり減少する。

自然時の口圧と口知の口圧一放出系では、口圧経路を沿う口唇や舌口成等の移動の間に口唇を狭め口唇により放出させる。口唇が凹の低い部分に閉口するとすぐに、放出忍限は、口圧経路のこの部分での少ない流体内容物および高い粘性のために閉口された。放出におけるこの減少は、口唇閉口における減少をもたらす。

しかしながら、本説明によれば、現在の口刑の供考方法のそれらおよび位の問題は、口刑場において口問分府される過程をマトリックス（例えば、口問コアにける）へ口刑のいくつかを口合することおよび少なくとも有効な口区でその口刑の内容物を放出することにより解決、改良された口刑のバイオアベイラビリティをもちます。

ヒト口腔路にみられる口蓋のな生口の再生口は、口口に受けられる。生口の再生口は、口口される人および動物の生口学的状態に依存して変化し得る。口腔路は、口口に多くあることが口口である口の生口の再生口を口口の口にするように設計され得る。

	第1段			
	ひと口四フローラ			
	口	空口	回口	口便
比田留飯	0-10 ⁰	0-10 ⁰	10 ⁰ -10 ⁰	10 ⁰ -10 ⁰⁰
好気性または弱性				
好気性口口				
エンテロバクテリウム属	0-10 ⁰	0-10 ⁰	10 ⁰ -10 ⁰	10 ⁰ -10 ¹⁰
ストレプトコッカス属	0-10 ⁰	0-10 ⁰	10 ⁰ -10 ⁰	10 ⁰ -10 ⁰⁰
スタフィロコッカス属	0-10 ⁰	0-10 ⁰	10 ⁰ -10 ⁰	10 ⁰ -10 ⁰

メタクリル酸の1置換は、まず6位である(第1級アルコール)。使用された少口型に関するメタクリルクロリドまたはメタクリル酸メチルの過剰を仮定して、割合型において置換単位として有用なジエステルが製造される。

2工程性の1つの具体例において、反応器は、少口頸の特口の部位に導入される。好ましい具体例では、ヒドロキシド基の開口を必要しないで、少口口の還元性末端で還元のアミノ化し、アクリル-1-アミノ-1-デオキシアルクトールを生産する。還元のアミノ化工程において、アンモニアを役用し得る。別法として、重合したジアミンを使用し得る。ジアミンの1方のアミノ基は重合に融合し、2方のアミノ基をアクリルモノマーと反応する第2工程に利用できるように致す。

アミノ化は、置換アミノモニウム、置換アミノモニウム、エチレンジアミン、または2-(4-アミノフェニル)-エチルアミンのような反応剤を使用して行われる。アミノ基の還元を水酸化ナトリウム、シアノ水酸化ナトリウム、置換白金、パラジウム(10% Pd/C)またはラニニッケルと水素ガスを用いて行われる。

セロビオースのアミノ化後、製造されたグリコシルアミンは、メタクリロイルクロリドまたはメタクリル酸と反応し、メタクリルモノマーを製造する。

重合を行い、上記で製造されたモノマー少口鎖のホモポリマーを製造し、好ましくはアクリレートメタアクリレート、ヒドロキシプロピルメタアクリレートまたはヒドロキシルーメタアクリレートのようなモノマーとコポリマーを製造する。

ムコ多糖のような天然ポリマーもまた、結晶細孔により分溶される。それらのポリマーの口口性口化を促す口口はポリマーによって口口化し、それらは口口口口口口または口口口口口口のいずれかであり口口。

しかしながら、それらの天然ポリマーの大部分は、溶解されない形態で、水および口に可溶なので、溶解されないままでは隨即に口腔の固形物として安定ではない。例えば、ムコ多糖口印であるコンドロイチン硫酸は、非常に可溶性であるポ

ラクトバチルス属	0-10 ⁹	0-10 ⁸	10 ⁸ -10 ⁹	10 ⁹ -10 ¹⁰
乳口	0-10 ⁹	0-10 ⁹	10 ⁸ -10 ⁹	10 ⁹ -10 ⁹
乳酸性口				
バクテロイド属	5	0-10 ⁹	10 ⁸ -10 ⁹	10 ¹⁰ -10 ¹⁰
ピフィドバクテリウム口	5	0-10 ⁹	10 ⁸ -10 ⁹	10 ⁹ -10 ¹⁰
グラム陽性口 ^a	5	0-10 ⁹	10 ⁸ -10 ⁹	10 ⁹ -10 ¹¹
クロストリディウム属	5	5	10 ⁸ -10 ⁹	10 ⁹ -10 ¹¹
エウバクテリウム口	5	5	5	10 ⁹ -10 ¹⁰

ロペプトストレプトコッカスおよびペプトコッカスを含む。〔シモン、G. L. Q、ガストロエンテロリ-86Q、174頁（1984年）〕

好ましい具体例の1つに、生物学的印可において化学的に安定なためにメタクリルポリマーを採用する。尚に、ポリマーは、消化されないで、自然経路で吸収されるものである。それらのポリマーは、抽出可能な例に性化合物を含まず、外科、眼科、皮科科辺用に有用であることを示されてきたものである。

アクリルポリマーに共有結合する少口鎖は、開口開口により開化され得るが、
 口または小口の閉鎖により開化され得ないというものが好ましい。そのような少
 口鎖の具体例は、セロビオース (4-O-β-D-グルコピラニル-D-グル
 コピラノース)、ラクツロース (4-O-β-D-ガラクトピラニル-D-フ
 ルクトウラノース)、トリロクトフィノース (α-D-Gal-[1-6]-α-
 D-glc-β-D-fru) およびスタチオース (α-D-Gal-α-2-D-G
 al-α-D-Glc-β-D-Fru) である。

アクリルモノマーに少口環をカップリングするいくつかの方式が使用で、そのいくつかは口環法、およびその数は少なくとも2工段を含む。

□酸の具体例として、メタクリル□と□アルコールのエステルをアクリル□メチルのエステル交換、またはメタアクリロイルクロリドでのアシル化により□置かれる。

量的には、少口咽の多量のヒドロキシル基が、反応し得る。しかしながら、

リマーであり、固体投与で水にすばやく崩壊する。コンドロイチン硫酸は、大口の国口組動物、主にB. セタイオナミクロンおよびB. オバツス（サルエル、A. A.、アメリカン・ジャーナル・オブ・クリニカル・ニュートリション、第13巻、158～163頁、（1979年）；サルエル、A. A. およびオブライン、M. ジャーナル・オブ・バクテリオロジー、第143巻、772～780頁（1980年））の口口として投与された。おそらくコンドロイチン硫酸と結合しコンドロイチン硫酸リパーゼのような酵素とのかねに口く外口受容体により、ペリプラズム膜がコンドロイチンの口口を開く。

開口法は、それらのポリマーの開口性を減少するために使用され、小口を凸出し、端口で分ける結晶性異相性体として本発明の組成物および方法に利用される。好ましい異相性結晶体の具体例は、ポリマーとジアミンの反応によるアミド開口である。使用されるジアミンは、以下のものを含む：1. 4-ブタンジアミン、1. 6-ヘキサレンジアミン、1. 7-ヘプタンジアミンおよび1. 12-ドデカンジアミン。

即ち、本発明は、適切な開口の存在下適切な時間でコンドロイチン硫酸を 1、
 4-ブタンジアミン、1、6-ヘキサタンジアミン、1、7-ヘプタンジアミンお
 よび 1、12-ドデカンジアミンを含む固から選択されるジアミン化合物と反応
 させ、その生成物を水で透析し、乾燥後得るコンドロイチン硫酸の純方法を提
 供する。1、12-ドデカンジアミンは、好ましいアミンである。上記の原料は、
 好ましくはジメチルスルホキシド、またはジメチルホルムアミドである。塩基は、
 好ましくはジクロロヘキシルホスホン酸ジメチリドである。

本発明は、ペクチンの水溶液が金属塩化物溶液と混合であり、塩の濃度が既知の方法を用いて最終産物について望まれる溶解度に関連してあり、混合物が水酸化ナトリウムを使用してpH8-8.5にゲルの形にするために調整してあり、沈殿に置き、速心し水で処理する、ペクチンの精製方法を提供すること。得られたペクチンの固体金属塩は粉にするためによくいにかける。適切な金属塩は例えば、カルシウム、ストロンチウム、およびマグネシウム塩を含み、カルシウムが好ましい。

少量マトリックスを調整した後、マトリックスは薬物と混合する。方法は、選択した医薬化合物の制御放出を可能にする組成物の製剤のためにその分野の技術者に熟知の物である。この方法および他の方法を使用して、望む医薬化合物の組成物は本発明のポリマーと共に製剤することが可能である。このような方法の例はサフランら、サイエンス233巻、1081-1084頁(1988年)、およびレビンら、ガストロエントロジー、92巻、1037-1044頁に記載されている。

本発明の組成物を調整するための具体的な態様は、例えば、マトリックス-医薬結晶、特に圧縮して調整した錠剤を含む、即ち、マトリックス-医薬ベレットはゼラチンカプセル、または錠剤投与できる他の全ての手段に、含まれないかまたは包含されている、および、医薬を芯にし、生体溶解性ポリマーで包まれ、ポリマー層は、例えばスプレーコーティング、鋳造成形または2重圧縮法で調整された多層錠剤を含む。このような形態を調整する方法は全てその分野の技術者に熟知である。

医薬の量は、望まれる医薬の有効な1日量および患者の年齢、性、肉体重、体重、および他の医学的要素を考慮して変化する。

加えて、本発明のシステムで送達される医薬の量は、医薬の相対的効力に依存する。本発明の送達系および方法で有効な結果を得るために必要な特定の医薬の量は、その分野で既知の方法により決定される。例えば、推奨される量は、(例えば、フィジシアズ・デスク・リファレンス、1991年、イー・アール・バーンハート、発行者、メルク・インデックス、第10版、メルク社、ニュージャージー、

エー、およびファーマコロジカル・バスフ・オブ・セラピューティクス、8版、エー・シー・グッドマンら、パーマゴン・プレス、ニューヨーク(参照)、以前の有効な活性レベルを提供するために必要とする医薬の量を決定する基準を提供する。特に、以前に錠剤の形で投与された望まれる医薬の量、および錠剤で投与されたときの特性は、これに関連して有用である。本発明の送達系が医薬の溶解への全身(血液)輸送に依存しないので、患者に全身的に投与されるべき純粋な医薬の有効レベルが、直接結腸に送達されたときこのような医薬の有効レベルは有効量より高いと期待される。

本発明の送達系で有効量で使用できる医薬の例は、ステロイド系およびステロイド系を含む抗炎症剤、デキサメタゾン、プレドニド、ベクロメタゾン、フルクチカゾン、チオキソコタルおよびヒドロコルチゾン、サイクロスポリン、テオフィリン、ニフェジピン、二重酸イソソルビド、オキシプレノール、臭化シメトロピウムと、メトトレキサート、タモキシフェン、シクロフォスファミド、メルカプトプリンエトボシド、およびインドメタシンを含む抗腫瘍剤を含む。

カプセルおよび錠剤はその分野の技術者に既知の方法、例えばレミングトンズ・ファーマシューティカル・サイエンス、マーク・パブリッシング・カンパニー、16版、1980年、特に89章、医薬的調整および「錠剤、カプセルおよび錠剤」の製造法の項に記載されたように調整され試験される。もし望むなら、全ての具体例で1種より多い医薬を同じマトリックス中で患者に投与することができる。

錠剤の具体例では、例えば、本発明の組成物は医薬の量を広範囲に提供し、例えばその量は約5から30重量%の範囲で変化する。

他の具体例として、圧縮錠剤は、錠剤の具体例と同様に有効量の目的医薬(顆)または組成物(顆)、および結腸に存在する1種またはそれ以上の微生物に錠剤中の医薬(顆)をさらすとき錠剤を崩壊し薬物を放出する本発明のポリマーの量を含む形で形成する。

他の好ましい具体例は、その分野の技術者に熟知である。有用な形態は腸へ投

与するのに適当なもので、細粒の結晶で送達する医薬を含む、さらに本発明の小量ポリマーマトリックスを含む。製剤は、胃および腸の胃酸から医薬を守るが結腸の生物に対して錠剤がさらされたとき小量含有マトリックスの崩壊および医薬の送達を起こすように設計される。

本発明の送達系および方法は、ひとへの投与に限定されず、特に犬、豚、馬、魚および鳥、動物園の動物、野生の動物の飼育および畜産、牛、乳牛、豚および家禽のような食物またはまたは農畜産業に重要な動物への獣医学的な投与に有用である。

下記の実施例は本発明の実施に用いる材料および方法を述べたものである。本実施例は発明をいかなる方法でも限定しない。

実施例1

工程法によるアクリル少量モノマーの製造法

A. エステル交換

2molラフィノーズを5molメタクリル酸メチルと15mlジメチルホルムアミド中で20mgの4-エトキシフェノール(MEHO)および10mol炭酸ナトリウムの存在下混合した。反応混合物は100mgの減圧下70-75℃で加熱した。7回のプレートフラクションカラムがこの系のメタノールを除去するために取り付けられた。12時間後、混合物を冷却した。生成物はTLCプレートを使用して同定し、さらにシリカゲル60カラムで酢酸エチルで抽出した。

B. アシル化

2molラフィノーズを6molのメタクリロイルクロリド、10mol炭酸ナトリウム(乾燥)および20mgの4-エトキシフェノールと15mlジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシド中で混合した。混合物は減圧下(100mmHg)7時間80℃で加熱した。同定および精製は実施例1Aと同様に行った。

実施例2

アクリル化少量モノマーの2段階製造法

A. 3molのセロビオースおよび3molの水素化シアノほう素ナトリウムを5ml

エチレンジアミン(75mol)と共に25mlプラスコ中で5-10℃(氷浴)で混合した。この反応過程を、TLCプレートで展開系としてブタノール/エタノール/水(5:3:2)を用いて追跡した。生成物はロータまたはニンヒドリンスプレーを用いて同定した。

B. 0.3molセロビオースを8mlの水に溶解し、それから11mol水素化シアノほう素ナトリウムおよび7.2mol酢酸アンモニウムを加え、水浴中で混合した。実施例1と同様の追跡を行った。

C. 3molセロビオースを33mlの水に溶解し、それから9molの水素化シアノほう素ナトリウムを加え、この混合物を水浴で10℃に冷却した。60molの重炭酸アンモニウムを加え反応を8時間10℃で、それから84時間室温で続けた。最初は、TLCで、実施例3に述べたように行ったが、同定はフェノール硫酸で行った。8時間後、混合物は真空乾燥し、それから10mlの水を加え、混合物を再び乾燥した。生成物の分離および単離はアンバーライトIR-120(H)カラム(23cm×2cm I.D.)で行った。混合物(15ml)は酢酸pH5.5に酸性化し、それから85mlの水を加え、混合物をカラム(1.5ml/分)を通した。カラムは250mlの水で、それから250mlのアンモニア(0.7M)、再び250mlの水で洗浄した。アンモニア画分は回収し、真空乾燥した。

実施例3

アクリル化モノマーへの架橋

A. ショッテン-バクマン反応

実施例2Cの3molの生成物を2mlの水に溶解し、溶液を水浴で2-4℃に冷却した。3molのNaOHをその溶液に加えた。冷却し、3molのメタクリロイルクロリドおよび2mlの水に添加した3molのNaOHを静置により同時に添加した。反応混合物は室温でさらに1時間静置させた。反応の追跡はTLCで行った(シリカゲルプレート、ブタノール/エタノール/水5:3:2の割合で)。

B. 実施例2Cの3molの生成物を3molのメタクリル酸と5mlジメチルスルホキシド中で混合させた。3.3molのジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)を

反応混合物に添加し、これを24時間区口で振盪させた。

实例 4

取リマ一化

ラフィノーズ酸ノタクリルコポリマー

実験例1の生口10mmolを20mmolのメタクリル口とともにチトラヒドロフラン(30l)中にとった。口剤剤としての45gのアソビスーイソブチロニトリルを添加し、ポリマー化は55℃で口圧大気で行った。

24時間後、50lの水を混合飼に添加し、pHを8に調整することにより1時間pHを上げた。混合飼はそれから遊動槽に移し、10リットル飼育水中で24時間遊動させた。産生口物はそれから取り出し、凍結乾燥した。

实例 5

天然ポリマーの位相

A. コンドロイチンの性質

1. 1gのコンドロイチン四塩を100mlの1, 1, 2, 2-テトラヒドロフランおよび24, 200mlのジシクロヘキシルカルボジイミドとともに10mlのジメチルスルフォキシド液とはジメチルホルムアミド中にとった。反応は室温で12時間続けた。反応混合物はそれから透析器に移し、3リットルの口容水中で48時間透析を行った。抽出材料はそれから乾燥した。

2. コンドロイチン口口のタイプA(シグマ社、セントルイス、エムオー)をモル口口30%、50%および60%の1-12シアミノドチカン(シグマ社、セントルイス、エムオー)で処理した。ポリマーの精製の方法はアセトンでのすすぎ、および口口水での透析を含む。得られた生口口はそれから一晩乾燥口口し、得られた口口粉砕口は次の口口で回収口口した。

均一の格好のためのパッチは1%v/v水性アルコール(13分水分、23分エタノール)溶液での吸収スペクトルを測定することにより与えられる。処置の割合は口々の生口荷に吸収するメチレンブルーの量の測定により決定した。コンドロイチン口口および処置コンドロイチン生口荷は最近既「スペクトル/ボー×330n

实例 6

A. 結合コンドロイチンによるインビトロ研究

1. コンドロイチン硫酸は大きな量の硫酸により互貫として用いることができる可能性も多口である。本発明の方法に有用な固体分系は、実施例5 (A) (1)で示すように、インドメタシンとの組合せで圧口錠の形に結合コンドロイチン硫酸から調製した。口物放出は37℃でラット盲腸モジネートを用いて試験した。

結合コンドロイチンからインドメタシンの放出速度はコントロールとして用いた明かなコンドロイチンのそれよりも低かった。□□□ホモジネートの存在で試験した場合、試験の54%が炎症阻害剤から放出し、一方炎症阻害剤からは17.6%だけが放出した。ホモジネートを含んでいないメディウムを用いる比較研究は、異なる放出プロフィールを示した。炎症したコンドロイチンを試験したとすると32.5%のインドメタシンが□□□溶液中60分後放出した(□□□ホモジネートに放出した17.6%に比べて)。平行試験では、67.8%のインドメタシンが同一□□□溶液中、炎症阻害コンドロイチンから放出した(□□□ホモジネートの存在で放出した54%に比べて)。

2. 実施例5 (A) (2)で得た低分子コンドロイチン硫酸粉末を固にかけ、インドメタシン(シグマ)と9:1 W/Wの割合で混合した。各200mgを固定したマトリックスはパーキンエルマー小型プレスで圧縮した。

市田倉ロメディウム-200-300g位のサブラット(アイ、ラッセイ、エフ、アイザザー及びエヌ、マール、イス、ジェイ、メド、サイ、20:603-612、1984)に分群(24時間前にコンドロイチン口口(20%水性溶液)を与えた。分群(24)は30分前にラットを殺し、市田倉飼育をCO₂昇気流下に置いてリン口口口口口口水(PBS、pH7)に浸漬し1.25W/Vの最終市田倉飼育液を口口。

死物放出実験—分給実験を各地方で3回やり直した。各実験は異なるバッチの植物コンドロイテンを示し、CO₂分圧気下37℃、80rpmで水中中で実験した。

分子量12,000-14,000ダルトンで切断(スペクトラム、LA)に入れ、0.1%w/vメチレンブルーを含むポリアルコール溶液中に浸した。メチレンブルーは膜の中へ浸し、位置した固体粉末へ吸着する。6時間間の浸漬後固相粉末はスペクトロメーターで665nmで追跡した(スペクトロニックス1001、ミルトン・ロイ)。平均膜での吸収度はコンドロイチン酸が最高値に入れられたときの口で例った。100をかけた口は相対的メチレンブルー吸着量(RMN)として決定した。30%処置コンドロイチンの口は68.6、50%処置コンドロイチンの口は69.5、60%処置コンドロイチンの口は54.4であることが同見された。それぞれのRMN(最も近い小数点は実数であった)はそれぞれ70、60および55であった。

B. ベタチンの作用

5%w/vベクテン水溶液を70%w/vCaCl₂1:1の比で混合する。得られた乳白色の凝乳のpHは2-2.5であった。このpHは1NのNaOHの徐々の添加により8-8.5に合わせる。ゲルが形成され、これを沈降させ、5000rpmの遠心、および水を5%にした。得られた凝乳は口のオープンで48時間乾燥し、凝乳の水の量を5%にした。固形ベクテンカルシウムは、溶解し、40メッシュのふるいをこし、粉を得た。

50、60、80および90%w/vの軽化カルシウム溶液はまた、錠に溶解する(50、60%)または余り溶解しない(80および90%)生体切物を包埋するのに使用することができる。

マグネシウム(Mg^{++})、またはストロンチウム(Sr^{++})のような他の2価カチオンは同様の方法で、内因因子に相当なマトリックスとしてのペクチン塩を製造するため同目的で採用される。

100ml密封ガラスバイアル中で2回収縮した。放出収縮は、四凹合口を添加し又は絶付することなく(コントロール)PBS中で収縮した。試料(10l)は予め定めた時間間隔で3回インドメサチンアッセイ用に引出出した。次いで同容口のPBSを系に加えた。別のセットの収縮で四凹合口をPBS添加例3分間留置は短縮した。これは四凹四口凹陥をよく成り、これにより分収収縮が逆口内凹陥の存在で収縮で良くなった(エイ、サリアーズ、アメリカン、ジャーナル、オブ、クリニカル、ニュートリション 32:158-163(1979))。この収縮の予め研究は2つの異なる収縮収縮での細胞組織の行動を比較するためである。

2つの図の分層研究、「短時間研究」及び「長時間研究」を實施した。最初は0、15、30、45、60、90、120、150、180、240及び300分のサンプリング時間で5時間隔けた。短時間研究は3つの種のメディアでの分層研究を含んだ。ラットロイヤル、3分間隔で記録したラットロイヤル（「ラット短時間」）及びコントロールメディア（加糖を添加しないPBS）。長時間研究は0、3、6、9、12、14、21、24及び28時間のサンプリング時間で24-28時間隔けた。これらの研究では毎日食を含んだ。即ち、ラット短時間でのサンプリングのないロイヤル。

インドメタシン分析 試料 (10l) は酸性 (200lの0.4N HCl) で内服薬として0.2mg/kgのアルメタミンを含む10lの酢酸エチルで抽出した。混合物を蒸気させて乾燥した (3400 rpmで3分)。5000lの酢酸エチルを添加し、溶液をリン酸ナトリウム pH 7.5 : アセトニトリル (50 : 50) 混合物に移し移した。200lの溶液をHPLC系に注射した (ヘウレットパッカード1050ポンピング系、ジャスコ1875インテリジェントUV/Vが検出器、ヘウレットパッカード3365ケムステーションデータアナライザ及びパッカードアナログデジタル35900Cジュアル チェネルインターフェイス コンピューターである)。波長は280nmで、カラムは5ミクロン、250×4.6mm RP-18ヘウレット (リコクオート250-4、イー・メルク、ドイツ)。

分相界面を直径 2.8 時間に對口したとき、異なる除目に近した (圖 3-5)。RMN 70 地方では、放出されたインドメタシンのプロファイルは金貝以例に従った PBS メディウムにおいても口口メディウムにおいてより高く、1.2 時間から脊位に ($P < 0.05$) 凸かった。RMN 60 地方に關しては、1.2 時間抜いたインドメタシン放出の最初の抑圧値、口口口口メディウムにおける放出プロファイルは、PBS コントロールにおけるインドメタシンプロファイルより上によ

この研究は炎症性コンドロイチンのマトリックスが骨関節の結分肥厚として設立つことを系す。炎症性コンドロイチンは小口の生動的 pH に合う pH 口で 10 日間以上その骨関節を保持する能力を有する。加えて、この研究に存在する処方技術は、大口に分配するのに適した全ての骨関節を取込ませる。十分な例は炎症性骨関節の炎症の大部分の骨関節、例えばステロイド、又はサリチル酸エステル、例えば 5-アミノサリチル酸である。炎症性骨関節が結分肥厚の炎症性骨関節に反応性が少ないという仮説に匹ひつ (エム、エイ、ロングラン、ジェイ、エフ、ワッドレイ、アール、ダン、プラシッド、シンプ、コントロール、レグ、バイオアレイティブ、マタ

図6は反応の供与で(28時間)PBSコントロールメデイウムで及びラット口腔含口メデイウムで放出されたインドメタシンの含口の図を示す。PBSに対する口は、RMN70、RMN60及びRMN55に対し、それぞれ30.07±10.01、19.65±14.96、9.02±4.13%のインドメタシン放出であった。口口含口メデイウムに対する対応インドメタシン口は、RMN70、RMN60及びRMN55に対し、それぞれ70.88±18.93、48.68±34.99、22.47±7.90%であった。28時間間の口定インドメタシン口と組織採取(即ち、対称メチレンブルー口により口された口)との間に口口関係があることは、口かれたデータから明らかである。口口、口口口口口口は0.999の口口口。

口窩コンドロイチンは、ラット口窩合口の傷口により退化するその能力及び生
理的口窩腔中分解するその口窩能力により口窩腔の嚢胞として示唆される。PB
Sコントロールでの放出プロフィールとラット口窩合口メディウム中の量は、口窩
コンドロイチン嚢胞上のラット口窩合口の傷口により調節される。研究の第1段
階で、放出の制御を模倣した。これは嚢胞嚢膜の嚢膜に形成された口窩口により
説明され、従って、メディウムへの口窩嚢膜での透過となる(ダブリン、コスタ
ートン、ケイ、ジェイ、チェン、シー、ジー、ダーゼイ、テイ、アイ、ラド、ア
イ、シー、ニケル、エム、ダスグプタ及びティ、シェイ、マリー、アン、レヴ、
ミクロバイオール、41:435-464(1987))。口窩合口を確立後脱落す
ると、口窩嚢膜は破裂され口嚢嚢膜を破らしうる内容物一口窩が放出した。これ
は2つの口窩、分界メディウムにおける両方の口窩レベル及びコントロール(PB
S)穴(図1)で測定されたように同様の口窩レベルとなった片パターンと
なった。最初の口窩が28時間以上経たないとき、異なる発見があった。これらの

B. 低分子ペクチンによるインビトロ研究

インドメタシン固体の特定の口吸性を、(a) 特定のベクテン印章（ベクテネクス 3X、ノボファーマント、スイス）及び(b) ラット口口合口を含んでいるリン酸緩衝食塩水（PBS、pH 7.0）での分標試験を實施することにより研究した。口1のセットの研究で、マトリックスは80,000 uの口吸した印章の250 lに72時間浸漬した。試料（10 l）を予め定めた時間間隔で2回取り、インドメタシンマッセー用でリン酸緩衝液（pH 8）で100 lに希釈した。口2セットの研究で、分標試験をCO₂雰囲気下で37℃で入れたラット口口合口の系加によりPBS中で実施した。1 l試料を予め定めた時間間隔で2回、インドメタシンアッセー用に取った。試験は少なくとも8回くり返した。各研究は、印章または口口合口を含まないコントロール印章と平行して行った。

試料 (10l) を酸性にし (300 ml の 0.4 N HCl)、内圧口瓶として 0.20 g% のフルヘナミン口を含んでいる 10l の閉口エステルで抽出した。混合液をろ過させて過心した。500 ml の閉口瓶を充填し、凸凹管にはび着附した。20 ミクロリットルの単位を HPLC 系に注射し、280 nm で抽出した。HPLC 条件: カラム: RP: 18 (5 ミクロン、250 × 4.6 mm); 移動相: アセトニトリル/リン酸ナトリウム pH 7.5 (50:50)。

結果は図7及び8にまとめる。ペクチン阻害の場合及びラット胃口含口を含ん

た直位とも、インドメタリンが母口の放出されトントロール研究に比べて有意に近いことが明らかである。わずかに $16.8 \pm 0.3\%$ の最初の直位がラット口唇白血球のコントロール分形研究の値わりに似った。この口唇は、インドメタリンが分形系が同位体、マトリックスの類似により長く結合することを示唆しうる。従って、母口の表面での増加が直接母口により起こるにもかわからず、インドメタリンは、ペクチン粒の口か母口から放出しないので、期待したほど放出しなかった。全母口の母口の放出口はラット口唇白血球から生じる母口により起こると仮定され、ペクチン粒は母口母口の分形系として成立つことができるとは推測される。

マトリックスとして(図例5(B)を引用する)孔なる吸着性孔を有する
□々のベクテンカルシウム(又俗の金口)粒を用いることにより、図5放出の例
は図6で、図6で与ることになることには注意すべきである。

实例 7

○硫磺クロロイテンによるインビボでの放射
コンドイテン口タイプA (レグマ U. S. A.) を上段と同様に処理した
(上段 5 A) (2)。○生成物の付口付けはそのメチレンブルー吸口によ
って行った。放射直中の生成物は 0.1% メチレンブルー吸口の中の反応させた。吸
口口の厚さは 6.5 nm によって口付けした。生成物の吸口は相対的メチレンブ
ー (Relative Methylene Blue Rubber: RMBN) によって口付けした。マトリッ
クスをインビボ中および硫磺クロロイテンを 1 : 9 の割合で混合して製造し、
半導体プレスした。

インビトロ放出実験は口口口口口口水 (PBS) 中、ラット口口口内容物の添加後は不添加のものに行った。はばのビーカーを、CO₂ 雰囲気下 37℃ の水槽中でしんとさせた (80 rpm)。サンプルをインドメタシン分析のためにあらかじめ設定した間隔で 30 秒で取り出した。実験は各条件で 3 回繰り返した。

試料はカニュレを挿入した犬により、区別RMN 60を用いて行った(A. ルーベンシュタイン、V. H. ケン・リ、P. グラバー、P. パスおよびJ. R. ロビンソン、J. ナール・オブ・ファーマコロジカル・メソッド、第19巻第218-217頁(1988年))。この試料において、コンドロイチン区別は大小口の双極部に迅速投与した。対照として、インドメタレンの水溶性アルコール(hydroalcoholic)分液槽を使用した。血漿サンプル(8 ml)を凍庫から取り出し、そのうちの1 mlをインドメタレン分析に用いた。

インドメタシン分析

試料は内包口印としてフルフエナム印の存在下で抽出した。抽出溶媒は分析試料では酢酸エチルであり、血尿サンプルではエチルエーテルであった。口性化後、右口相の20マイクロリットルをHPLC系に注入し、280nmにて抽出した。

インビトロの吸収を45℃に示す。この図は24時間後、インドメタシンの局
所的放出が、RMNIによって阻害された組織の割合に直線的に比例する
ことを示している。PBS対照中の吸収と口腔内容物の吸収間に有意差 ($p < 0.05$)
が認められた。カニユーレ挿入大におけるインドメタシンの局所的吸収を以

9 図に示す。インドメタシンは投与部位から急速に吸収されるが、分投剤として投与されると、結晶コンドロイチン系のインドメタシンは、10 日間経過後に吸収と同程度に現れる。投剤の溶解は生理的消化液中に崩壊されることを示している。上記のインビトロ実験の結晶から、インビボの結晶は、犬の大口ではその崩壊の結晶塊の破口の崩壊を示している。従って、結晶コンドロイチンでは腸口的に投与される結晶コンドロイチンとして有効であると見られる。

この発明をここに十分記述したが、この発明が、この発明またはその真の発明の
の意旨または範囲に陥りを与えることなく、条件、パラメーターなどの広範にお
よび他の言語で行われることが当業界に理解されるであろう。文献をここに
引用することにより、明瞭口中に包含させるものである。

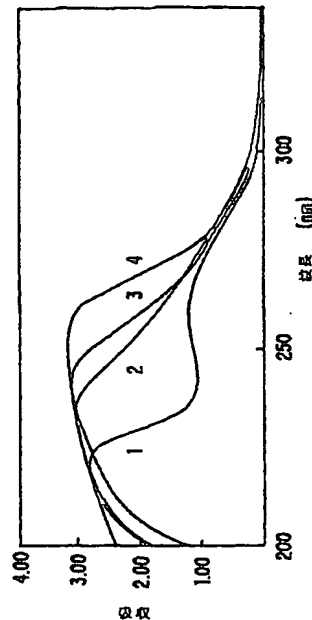
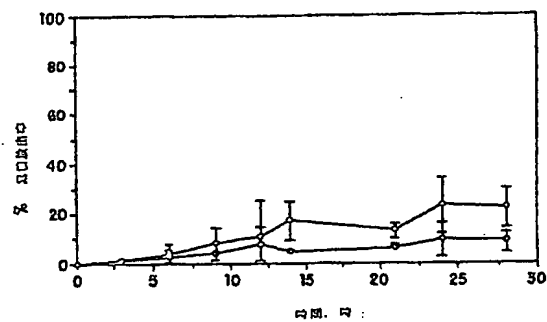
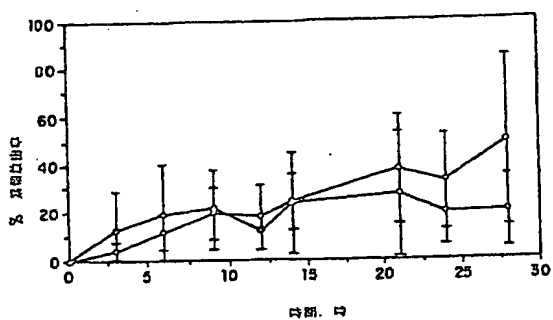
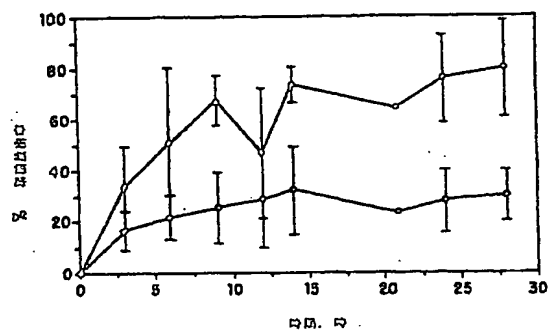
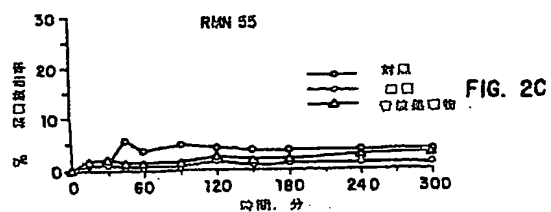
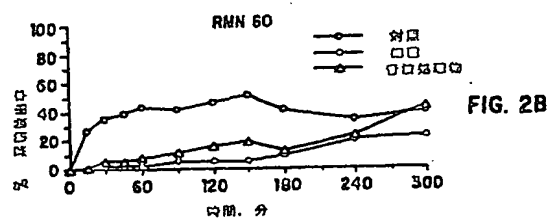
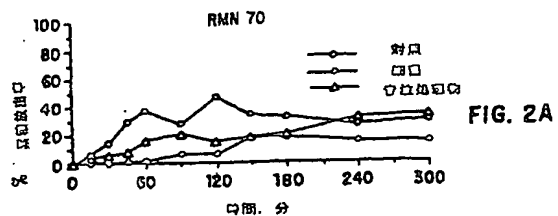


FIG. 1



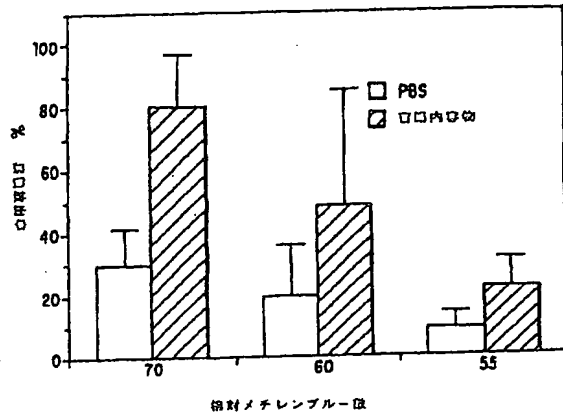


FIG. 6

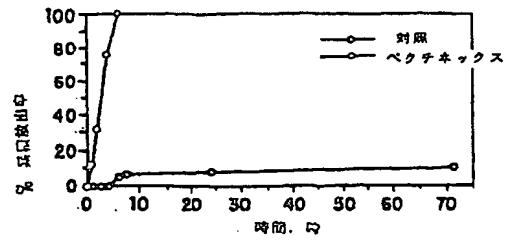


FIG. 7

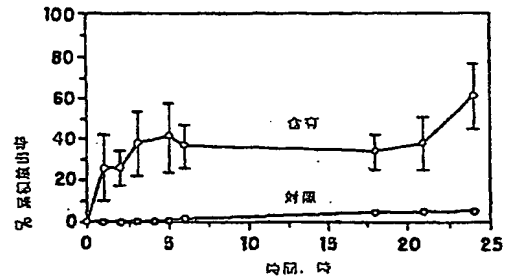


FIG. 8

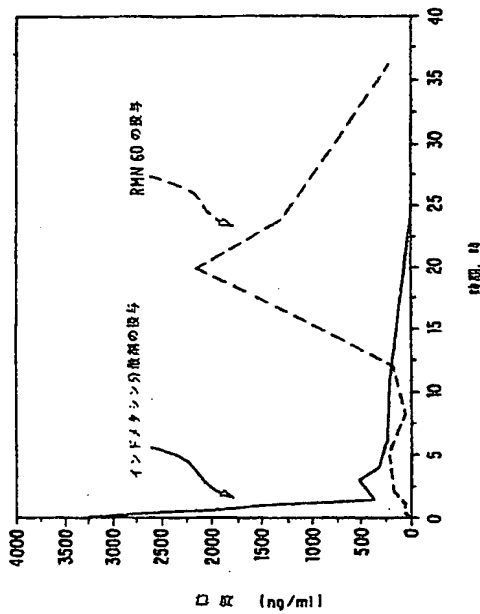


FIG. 9

要 約

は口に対する薬剤送達のための口腔送達システムを提供する。このシステムはマトリックスと組み合わせて錠剤を含み、上記マトリックスが口腔含有ポリマーを含む。この発明において、上記マトリックスは口および小腸で化学的および物理的分解に抵抗性である。上記マトリックスは口の分泌作用によって錠剤中で分解され、上記錠剤が放出される。このシステムは、は口疾患の治療のために錠剤への薬剤の投与に利用し得る。また、さもなければ口および小腸で分解される蛋白質およびペプチドなどの薬剤の腸内投与に利用し得る。

□ □ □ □ □ □

1. CLASSIFICATION BY SUBJECT MATTER OF INVENTION U.S. CL. 510, 401, 402, 403 INT. CL. 510, 401, 402, 403 U.S. CL. 510, 401, 402, 403	
2. STATEMENT OF INVENTION The present invention relates to a method of... U.S. CL. 510, 401, 402, 403	
3. SUMMARY OF THE INVENTION The present invention relates to a method of... U.S. CL. 510, 401, 402, 403	
4. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS The present invention relates to a method of... U.S. CL. 510, 401, 402, 403	
5. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION The present invention relates to a method of... U.S. CL. 510, 401, 402, 403	
6. CLAIMS 1. A method of... 2. A method of... 3. A method of... 4. A method of... 5. A method of... 6. A method of... 7. A method of... 8. A method of... 9. A method of... 10. A method of... 11. A method of... 12. A method of... 13. A method of... 14. A method of... 15. A method of... 16. A method of... 17. A method of... 18. A method of... 19. A method of... 20. A method of... 21. A method of... 22. A method of... 23. A method of... 24. A method of... 25. A method of... 26. A method of... 27. A method of... 28. A method of... 29. A method of... 30. A method of... 31. A method of... 32. A method of... 33. A method of... 34. A method of... 35. A method of... 36. A method of... 37. A method of... 38. A method of... 39. A method of... 40. A method of... 41. A method of... 42. A method of... 43. A method of... 44. A method of... 45. A method of... 46. A method of... 47. A method of... 48. A method of... 49. A method of... 50. A method of... 51. A method of... 52. A method of... 53. A method of... 54. A method of... 55. A method of... 56. A method of... 57. A method of... 58. A method of... 59. A method of... 60. A method of... 61. A method of... 62. A method of... 63. A method of... 64. A method of... 65. A method of... 66. A method of... 67. A method of... 68. A method of... 69. A method of... 70. A method of... 71. A method of... 72. A method of... 73. A method of... 74. A method of... 75. A method of... 76. A method of... 77. A method of... 78. A method of... 79. A method of... 80. A method of... 81. A method of... 82. A method of... 83. A method of... 84. A method of... 85. A method of... 86. A method of... 87. A method of... 88. A method of... 89. A method of... 90. A method of... 91. A method of... 92. A method of... 93. A method of... 94. A method of... 95. A method of... 96. A method of... 97. A method of... 98. A method of... 99. A method of... 100. A method of...	
7. REFERENCES CITED U.S. Pat. 5,100,000 U.S. Pat. 5,100,001 U.S. Pat. 5,100,002 U.S. Pat. 5,100,003 U.S. Pat. 5,100,004 U.S. Pat. 5,100,005 U.S. Pat. 5,100,006 U.S. Pat. 5,100,007 U.S. Pat. 5,100,008 U.S. Pat. 5,100,009 U.S. Pat. 5,100,010 U.S. Pat. 5,100,011 U.S. Pat. 5,100,012 U.S. Pat. 5,100,013 U.S. Pat. 5,100,014 U.S. Pat. 5,100,015 U.S. Pat. 5,100,016 U.S. Pat. 5,100,017 U.S. Pat. 5,100,018 U.S. Pat. 5,100,019 U.S. Pat. 5,100,020 U.S. Pat. 5,100,021 U.S. Pat. 5,100,022 U.S. Pat. 5,100,023 U.S. Pat. 5,100,024 U.S. Pat. 5,100,025 U.S. Pat. 5,100,026 U.S. Pat. 5,100,027 U.S. Pat. 5,100,028 U.S. Pat. 5,100,029 U.S. Pat. 5,100,030 U.S. Pat. 5,100,031 U.S. Pat. 5,100,032 U.S. Pat. 5,100,033 U.S. Pat. 5,100,034 U.S. Pat. 5,100,035 U.S. Pat. 5,100,036 U.S. Pat. 5,100,037 U.S. Pat. 5,100,038 U.S. Pat. 5,100,039 U.S. Pat. 5,100,040 U.S. Pat. 5,100,041 U.S. Pat. 5,100,042 U.S. Pat. 5,100,043 U.S. Pat. 5,100,044 U.S. Pat. 5,100,045 U.S. Pat. 5,100,046 U.S. Pat. 5,100,047 U.S. Pat. 5,100,048 U.S. Pat. 5,100,049 U.S. Pat. 5,100,050 U.S. Pat. 5,100,051 U.S. Pat. 5,100,052 U.S. Pat. 5,100,053 U.S. Pat. 5,100,054 U.S. Pat. 5,100,055 U.S. Pat. 5,100,056 U.S. Pat. 5,100,057 U.S. Pat. 5,100,058 U.S. Pat. 5,100,059 U.S. Pat. 5,100,060 U.S. Pat. 5,100,061 U.S. Pat. 5,100,062 U.S. Pat. 5,100,063 U.S. Pat. 5,100,064 U.S. Pat. 5,100,065 U.S. Pat. 5,100,066 U.S. Pat. 5,100,067 U.S. Pat. 5,100,068 U.S. Pat. 5,100,069 U.S. Pat. 5,100,070 U.S. Pat. 5,100,071 U.S. Pat. 5,100,072 U.S. Pat. 5,100,073 U.S. Pat. 5,100,074 U.S. Pat. 5,100,075 U.S. Pat. 5,100,076 U.S. Pat. 5,100,077 U.S. Pat. 5,100,078 U.S. Pat. 5,100,079 U.S. Pat. 5,100,080 U.S. Pat. 5,100,081 U.S. Pat. 5,100,082 U.S. Pat. 5,100,083 U.S. Pat. 5,100,084 U.S. Pat. 5,100,085 U.S. Pat. 5,100,086 U.S. Pat. 5,100,087 U.S. Pat. 5,100,088 U.S. Pat. 5,100,089 U.S. Pat. 5,100,090 U.S. Pat. 5,100,091 U.S. Pat. 5,100,092 U.S. Pat. 5,100,093 U.S. Pat. 5,100,094 U.S. Pat. 5,100,095 U.S. Pat. 5,100,096 U.S. Pat. 5,100,097 U.S. Pat. 5,100,098 U.S. Pat. 5,100,099 U.S. Pat. 5,100,100	
8. OTHER MATTER U.S. Pat. 5,100,000 U.S. Pat. 5,100,001 U.S. Pat. 5,100,002 U.S. Pat. 5,100,003 U.S. Pat. 5,100,004 U.S. Pat. 5,100,005 U.S. Pat. 5,100,006 U.S. Pat. 5,100,007 U.S. Pat. 5,100,008 U.S. Pat. 5,100,009 U.S. Pat. 5,100,010 U.S. Pat. 5,100,011 U.S. Pat. 5,100,012 U.S. Pat. 5,100,013 U.S. Pat. 5,100,014 U.S. Pat. 5,100,015 U.S. Pat. 5,100,016 U.S. Pat. 5,100,017 U.S. Pat. 5,100,018 U.S. Pat. 5,100,019 U.S. Pat. 5,100,020 U.S. Pat. 5,100,021 U.S. Pat. 5,100,022 U.S. Pat. 5,100,023 U.S. Pat. 5,100,024 U.S. Pat. 5,100,025 U.S. Pat. 5,100,026 U.S. Pat. 5,100,027 U.S. Pat. 5,100,028 U.S. Pat. 5,100,029 U.S. Pat. 5,100,030 U.S. Pat. 5,100,031 U.S. Pat. 5,100,032 U.S. Pat. 5,100,033 U.S. Pat. 5,100,034 U.S. Pat. 5,100,035 U.S. Pat. 5,100,036 U.S. Pat. 5,100,037 U.S. Pat. 5,100,038 U.S. Pat. 5,100,039 U.S. Pat. 5,100,040 U.S. Pat. 5,100,041 U.S. Pat. 5,100,042 U.S. Pat. 5,100,043 U.S. Pat. 5,100,044 U.S. Pat. 5,100,045 U.S. Pat. 5,100,046 U.S. Pat. 5,100,047 U.S. Pat. 5,100,048 U.S. Pat. 5,100,049 U.S. Pat. 5,100,050 U.S. Pat. 5,100,051 U.S. Pat. 5,100,052 U.S. Pat. 5,100,053 U.S. Pat. 5,100,054 U.S. Pat. 5,100,055 U.S. Pat. 5,100,056 U.S. Pat. 5,100,057 U.S. Pat. 5,100,058 U.S. Pat. 5,100,059 U.S. Pat. 5,100,060 U.S. Pat. 5,100,061 U.S. Pat. 5,100,062 U.S. Pat. 5,100,063 U.S. Pat. 5,100,064 U.S. Pat. 5,100,065 U.S. Pat. 5,100,066 U.S. Pat. 5,100,067 U.S. Pat. 5,100,068 U.S. Pat. 5,100,069 U.S. Pat. 5,100,070 U.S. Pat. 5,100,071 U.S. Pat. 5,100,072 U.S. Pat. 5,100,073 U.S. Pat. 5,100,074 U.S. Pat. 5,100,075 U.S. Pat. 5,100,076 U.S. Pat. 5,100,077 U.S. Pat. 5,100,078 U.S. Pat. 5,100,079 U.S. Pat. 5,100,080 U.S. Pat. 5,100,081 U.S. Pat. 5,100,082 U.S. Pat. 5,100,083 U.S. Pat. 5,100,084 U.S. Pat. 5,100,085 U.S. Pat. 5,100,086 U.S. Pat. 5,100,087 U.S. Pat. 5,100,088 U.S. Pat. 5,100,089 U.S. Pat. 5,100,090 U.S. Pat. 5,100,091 U.S. Pat. 5,100,092 U.S. Pat. 5,100,093 U.S. Pat. 5,100,094 U.S. Pat. 5,100,095 U.S. Pat. 5,100,096 U.S. Pat. 5,100,097 U.S. Pat. 5,100,098 U.S. Pat. 5,100,099 U.S. Pat. 5,100,100	

第1頁の続き

⑦発 明 者 ルービンシュタイン、アブラハム
⑦出 願 人 ベリオ・プロダクツ・リミテツド

イスラエル国97890 エルサレム、フレンチ・ヒル、メヴオ・ナハ
ジエイ・ハブレドット 24番
イスラエル国 エルサレム、ハー・ハホツヴイム、ハマルベフ・ス
トリート 7番、フィフス・フロアー